

La nostra esperienza in tema di: Tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici biologicamente inattivi (GEP-BINT)



Ann. Ital. Chir., LXXII, 1, 2001

L. Napolitano*, F. Francomano*,
E. Gargano*, T. Francione*, D. Angelucci**,
A.M. Napolitano*

*Dipartimento di Scienze Chirurgiche
Università di Chieti
**Istituto di Anatomia Patologica

I tumori neuroendocrini non secernenti dell'apparato digerente sono stati indicati con diverse denominazioni ed acronimi; la più utilizzata attualmente risulta quella di GEP-BINT (Gastroenteropancreatic Biologically Inactive Neuroendocrine Tumors) (1).

Con il termine di tumori neuro - endocrini dell'apparato digerente si intende indicare le neoplasie dell'apparato digerente che derivano da cellule neuro - endocrine, in grado, cioè di sintetizzare, immagazzinare e secernere mediatori biologici e/o loro precursori con attività neurocrina, autocrina, paracrina ed endocrina ed enzimi di tipo neuronale (2; 3).

L'assenza di una attività neuroendocrina da parte di tumori con derivazione da cellule di tale sistema può dipendere da cause diverse (1). Ricorderemo solo che ciò può essere determinato da una insufficiente produzione quantitativa di ormoni, da una produzione di forme molecolari inattive di pro-ormoni, dalla produzione di sostanze con caratteristiche ormonali ma che non determinano manifestazioni cliniche significative (4).

Il quadro clinico di tali neoplasie è pertanto simile a quello delle neoplasie esocrine ad analoga localizzazione gastro-entero-pancreatica ma, in genere la loro prognosi è migliore e comporta una più prolungata sopravvivenza (5; 6; 7).

La localizzazione dei GEP-BINT è ubiquitaria in tutto l'apparato digerente e, probabilmente la loro incidenza è sottostimata date le difficoltà diagnostiche. È stato calcolato che circa un terzo dei tumori neuroendocrini del pancreas sono biologicamente inattivi (8) così come il 90% dei carcinoidi.

Abstract

OUR EXPERIENCE ABOUT GASTRO - ENTEROPANCREATIC NEURO - ENDOCRINE BIOLOGICALLY INACTIVE TUMOURS

The Authors present 9 cases of gastro-enteropancreatic neuro-endocrine biologically inactive tumors. In 5 cases the tumor site was appendicular. In 4 patients an appendectomy was performed, in one patient a right hemicolectomy and the patients after a period of 3-9 years are well and disease free. In a patient with a gastric carcinoid and a single hepatic metastasis a total gastrectomy with an hepatic metastasectomy were performed but the patient died 16 months thereafter. In a case localized to the right colon with a single hepatic metastasis a right hemicolectomy was performed with a metastasectomy but the patient died after 12 months.

In a case localized to an ileal loop a segmental resection was performed followed by a medical therapy with octreotide and the patient is well and disease free after 3 years. In a case localized to the pancreas with widespread lymphatic metastasis it was performed a simple biliary diversion (coledochoduodenostomy) followed by medical therapy with octreotide. Surprisingly after 4 years the patient is alive and a TC control shows a decrease of the pancreatic tumor and of the lymphoglandular tumefactions.

Key words: Gep - Bints, carcinoid tumors.

In una classificazione topografica è stato rilevato come i carcinoidi a localizzazione nella porzione cefalica dell'apparato digerente (stomaco, I duodeno, vie biliari e pancreas) si presentino più spesso con quadri clinici atipici (9), quelli a localizzazione nel tratto digestivo intermedio (da D II alla flessura sinistra del colon) siano biologicamente attivi e quelli che originano nella porzione terminale dell'intestino (dalla flessura colica sin. all'ano) siano generalmente biologicamente inattivi (10). È da rilevare, tuttavia, come in una recente Consensus Conference (11) sia stata rilevata la rarità delle sindromi endocrine nei GEP a localizzazione nell'intestino medio.

Studio clinico

Nella Sezione di Patologia Chirurgica del Dipartimento di Scienze Chirurgiche dell'Università di Chieti abbiamo osservato nel periodo 1990-1999 nove casi di tumori neuro-endocrini dell'apparato gastro-entero-pancreatico privi di manifestazioni cliniche a carattere endocrino.

In cinque casi si trattava di carcinoidi a carico dell'appendice ileo-cecale, in un caso di un tumore del fondo gastrico con metastasi epatica singola, in un caso di un tumore dell'ileo, in un paziente di un tumore del cieco con metastasi epatiche, in un caso di un tumore endocrino della testa del pancreas con numerose metastasi linfoghiandolari dell'ilo epatico e del tripode celiaco.

I cinque casi di carcinoidi appendicolari sono stati trattati in quattro pazienti solo con un intervento di appendicectomia, in una quinta paziente, viceversa, si è eseguito un intervento di emicolectomia dx dato l'interessamento della sierosa e della base dell'appendice. In questi casi non si è riscontrata una positività per metastasi linfonodali.

Questi cinque pazienti controllati a distanza da 3 a 9 aa. dall'intervento (media 6 aa.) stanno bene, non presentano segni di ripresa di malattia, non hanno effettuato alcuna terapia post operatoria.

Il paziente con localizzazione della neoplasia al fondo gastrico e con metastasi epatica unica è stato sottoposto ad intervento di gastrectomia totale e metastasectomia epatica.

La diagnosi di neoplasia neuro-endocrina è stata posta dall'esame istologico ed immunohistochimico con enolasi ed a - cromogranina (Fig. 1 e 2). Il paz. è stato trattato successivamente all'intervento con octreotide e 5-fluorouracile. Dopo 15 mesi dall'intervento il paz. è deceduto per ripresa generalizzata (fegato e polmoni) della malattia.

Il paz. con localizzazione al colon dx (cieco-ascendente) di un carcinoidi con infiltrazione della parete addominale e con una metastasi epatica è stato sottoposto ad intervento di emicolectomia dx e metastasectomia epati-

ca. La diagnosi di carcinoidi è stata formulata post operatoricamente sulla base degli esami istologici ed immunohistochimici con enolasi-neurone-specifica e con a - cromogranina. Il paz. è stato quindi trattato con octreotide e 5-fluorouracile ma è deceduto dopo 12 mesi.

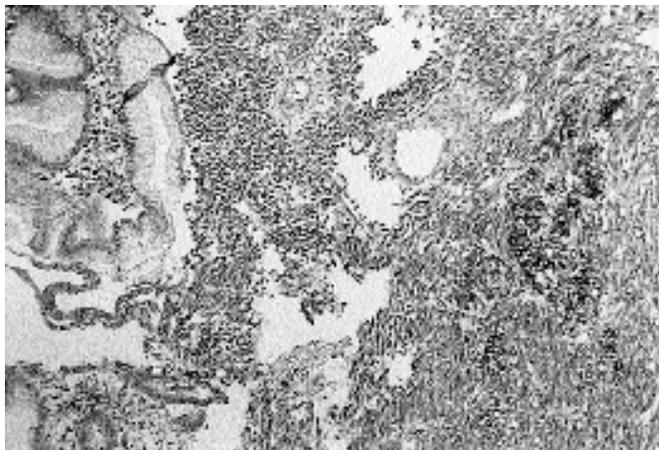


Fig. 2: Lo stesso campo positivo per NSE con immunohistochimica.

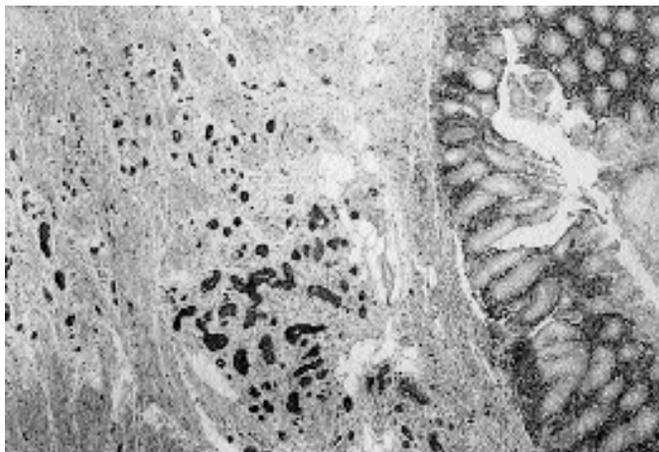


Fig. 3: Carcinoidi intestinale tipico: positività immunohistochimica per NSE.

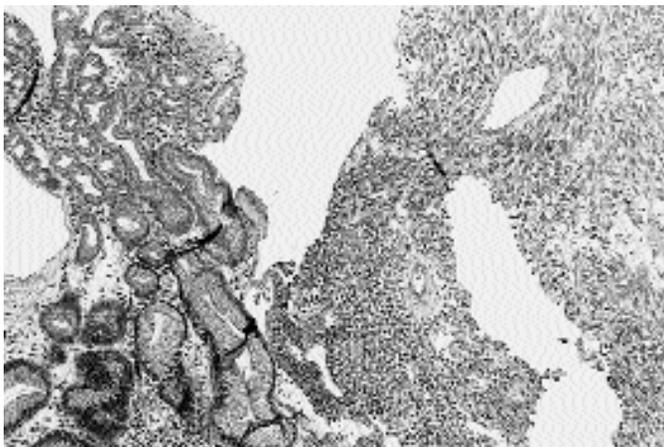


Fig. 1: Mucosa gastrica con infiltrazione da carcinoidi con aspetti a cellule fusate (carcinoidi atipico).

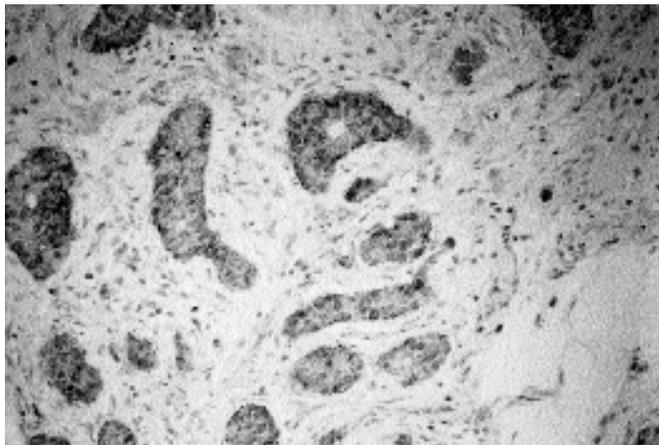


Fig. 4: Carcinoidi intestinale tipico: positività per CROMOGRANINA.

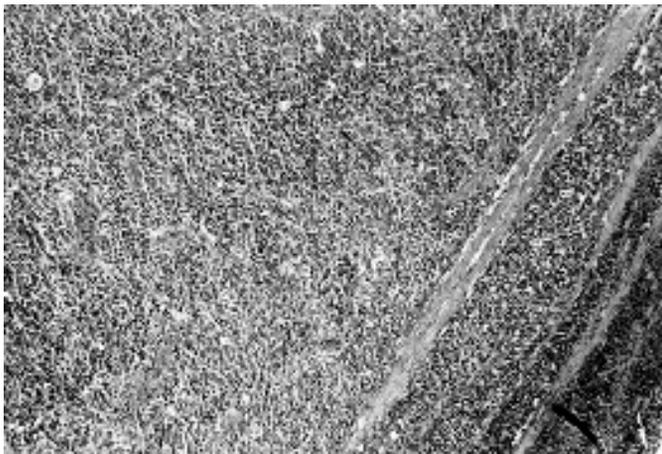


Fig. 5: Massiva metastatizzazione linfonodale da neoplasia maligna, con alto indice mitotico, d'aspetto epiteliale (EE).

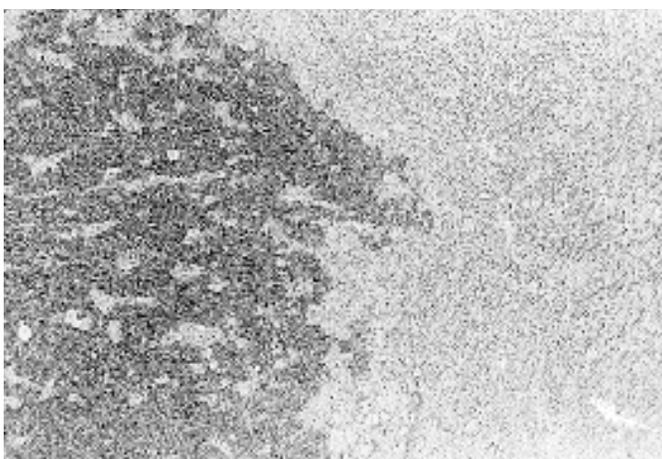


Fig. 6: La stessa popolazione neoplastica della foto 5 risulta positiva per NSE, dimostrando una inequivocabile natura neuroendocrina.

Il paz. con localizzazione di un carcinomide all'intestino tenue è stato trattato con resezione del tratto del tenue interessato. Anche in questo caso la diagnosi è stata post operatoria sulla base degli esami istologici ed immunohistochimici analoghi ai precedenti (Fig. 3 e 4).

Il paz. è stato trattato post operatoriamente con tre cicli di octreotide e 5-Fu e a distanza di tre anni dall'intervento sta bene e non mostra segni di ripresa della malattia.

Un altro caso operato con il sospetto di un carcinoma della testa del pancreas per la presenza di un ittero di tipo ostruttivo di modica entità (5 mg di bilirubina %) all'intervento dimostrava la presenza di una neoplasia cefalo-pancreatica con interessamento linfonodale all'ilo epatico e del tripode celiaco. Dato l'interessamento linfonodale esteso e le cattive condizioni cardiache del paziente ci si limitava ad un intervento derivativo di coledoco-duodenostomia latero-laterale. L'esame istologico delle biopsie linfonodale e pancreatiche dimostrava trattarsi di una forma neuro-endocrina (positività per le colorazioni alla neuro-enolasi ed alla a-cromogranina) (Fig. 5 e 6). Il paz. è stato trattato con octreotide ed a distan-

za di 4 anni dall'intervento è vivo, in buone condizioni generali e l'esame Tac ha dimostrato una notevole regressione della tumefazione pancreatica e delle tumefazioni linfoghiandolari.

Considerazioni critiche

I tumori neuro-endocrini dell'apparato gastro-entero-pancreatico rappresentano una serie di neoplasie con caratterizzazione biologica, clinica e con evoluzione e prognosi notevolmente differenti. Anche limitando l'esame alle forme non biologicamente attive (BINT) la difformità e spesso le divergenze di comportamento sono facilmente evidenziabili.

Nei riguardi dei carcinoidi, che rappresentano l'incidenza nettamente più frequente di tali neoplasie (su 23.000 casi di tumori gastro-entero-pancreatici riportati, 12.000, pari al 55%, sono carcinoidi) (1), la sede di origine condiziona la prognosi in maniera decisiva. Infatti mentre nei carcinoidi a sede appendicolare la malignità dimostrata risulta del 2%, essa raggiunge il 34% nelle forme ileali ed addirittura il 60% nelle localizzazioni a carico del colon. Analogamente la sopravvivenza a 5 aa. è dell'86-94% nelle forme appendicolari (12; 13) mentre risulta solo del 55% in quelle ileali, del 42% in quelle coliche e del 49% nelle forme gastriche.

Anche nei casi da noi osservati non abbiamo riscontrato alcuna mortalità o ripresa di malattia nei cinque casi a sede appendicolare mentre nella localizzazione gastrica e colica la sopravvivenza è risultata solo di 15 e rispettivamente di 13 mesi. Nelle forme appendicolari ci si è limitati in quattro casi alla semplice appendicectomia mentre nel quinto caso la giovane età della paziente (23 aa.) la sede della neoplasia a livello della base dell'appendice e l'interessamento della sierosa ci hanno indotti ad un intervento di emicolectomia dx. È da rilevare che altri criteri per estendere l'intervento ad una exeresi ileocolica sono rappresentati dalle dimensioni del tumore (> 2 cm) o per un interessamento linfoghiandolare, secondo lo schema di Connor (14), elementi che non erano presenti nel caso da noi osservato.

Conformemente ai dati della letteratura i casi a localizzazione colica o gastrica presentavano già all'atto dell'intervento un interessamento linfonodale e metastatico al fegato.

La localizzazione ileale che probabilmente aveva permesso una diagnosi più precoce per la sintomatologia subocclusiva provocata non presentava diffusione linfonodale ed a tre anni dall'intervento era vivente senza ripresa della malattia.

La forma neuro-endocrina non secernente a localizzazione cefalo-pancreatica ha presentato un comportamento singolare. Infatti nonostante l'esteso interessamento linfoghiandolare che ne aveva sconsigliato un intervento exeretico, anche per le condizioni cardio-respiratorie del paziente, rispondeva positivamente al trattamento medi-

co con octreotide e risultava vivente ed in buone condizioni dopo 4 aa. dalla palliazione chirurgica (linfadenectomia e derivazione coledoco-duodenale).

Le forme neuro-endocrine non secernenti del pancreas incidono in maniera significativa nelle neoplasie endocrine di tale ghiandola, rappresentandone dal 30 al 51% (8; 15) con una malignità che nelle varie casistiche varia dal 50% al 100% (15; 16; 5). Tuttavia le neoplasie neuroendocrine non secernenti del pancreas presentano una sensibilità alla terapia medica nettamente superiore alle forme gastro-intestinali con una risposta positiva alla chemioterapia (SZT + 5FU) dal 40 al 63% (16). La sopravvivenza poi presenta delle variabili estremamente significative che vanno da pochi mesi ad oltre 15 anni (16) con una media di 23 mesi (17).

È indubbio, tuttavia, che una sopravvivenza così lunga ed una risposta così positiva come nel nostro caso destano diverse perplessità, nonostante l'invasione linfoghiandolare chiaramente deponesse per la malignità della neoplasia.

Riteniamo, comunque, che la nostra pur limitata casistica confermi l'estrema variabilità comportamentale delle neoplasie neuro-endocrine non secernenti dell'apparato gastro-entero-pancreatico e la necessità di un ulteriore approfondimento del loro studio che ne definisca meglio non solo le possibilità diagnostiche, oggi molto spesso solo post operatorie, ma anche i caratteri evolutivi e quindi anche prognostici.

Riassunto

Gli Aa. presentano 9 casi di tumori neuroendocrini non secernenti dell'apparato digerente. In 5 casi si trattava di carcinoidi dell'appendice. 4 pazienti sono stati operati di appendicectomia, uno di emicolectomia ds e a distanza di 3-9 anni stanno bene, senza ripresa di malattia. In un caso si trattava di un cr. neuroendocrino dello stomaco con metastasi epatica. È stato operato di gastrectomia totale e metastasectomia ma è deceduto dopo 16 mesi.

In un paziente il tumore neuroendocrino era a carico del colon ds con metastasi epatica. È stato operato di emicolectomia ds e metastasectomia ma è deceduto dopo 12 mesi.

Un pz. con tumore neuroendocrino dell'ileo operato di resezione dell'intestino tenue e trattato, quindi con octreotide, sta bene a distanza di 3 anni dall'intervento. Un paziente con tumore neuroendocrino del pancreas con diffuse metastasi linfonodali, trattato con intervento palliativo (coledoco-duodenostomia) e quindi con octreotide, a distanza di 4 anni dall'intervento è vivo ed in discrete condizioni generali con parziale regressione alla TC delle tumefazioni pancreatiche e linfonodali.

Parole chiave: Tumori neuro-endocrini apparato digerente. Carcinoidi

Bibliografia

- 1) Percopo V., Kaplan E.L.: *Gep and multiple neuroendocrine tumors*. Ed. Piccin, 1996.
- 2) Speranza V., Lomanto D., D'Alessandro M., Mariani P.: *Il sistema neuroendocrino diffuso. Atti del XIV Congresso Nazionale SIEC. 65-72*. Monduzzi Ed. Bologna, 20-22 Nov, 1994.
- 3) Tapia F.J., Polak J.M., Barbosa A.J.A.: *Neurone-specific enolase is produced by neuroendocrine tumors*. Lancet, 1:808-811, 1981.
- 4) Solcia E., Sessa F., Rindi G., Bonato M., Capella C.: *Pancreatic endocrine tumors: general concepts; nonfunctioning tumors and tumors with uncommon function*. In: *Endocrine Pathology of the gut and the pancreas: 105-131*. Dayal Y (Ed) CRC Press Boca Raton, Florida, 1991.
- 5) Percopo V., Cobellis L.: *Neuroendocrine neoplasms with biological inactivity: a new classification*. In Abstract book IV world Congress of World Association of HPB Surgery: P224 Hong Kong, 7-11 June, 1992.
- 6) Kent R.B., Van Heerden J.A., Weiland L.H.: *Nonfunctioning Islet Cell Tumors*. Ann Surg, 193,2:185-190, 1981.
- 7) Prinz R.A., Badrinath K., Cheifec G., Freeark R.J., Greenlee H.B.: *Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas*. The American Surgeon, 49:345-349, 1983
- 8) Boijesen E.: *Inactive malignant endocrine tumors of the pancreas*. Radiologe, 15:177-182, 1975.
- 9) Percopo V., Taddeo F., Cobellis L., Sorrentino L.: *I carcinoidi dell'apparato digerente*. Ricerca medica, 1:772-775, 1990.
- 10) Alumets J., Alm P., Falkmer S.: *Immunohistochemical evidence of peptide hormones in endocrine tumors of the rectum*. Cancer, 48:2409-2415, 1981.
- 11) Wiedenmann B., Jensen R.T., Mignon M., Modlin C.I., Skogseid B., Doherty G., Oberg K.: *Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: general recommendation by a consensus workshop*. World J Surg 22, 309-318, 1998.
- 12) Vinik A.I., Moattari A.R., Pavlic-Renar I., Thompson N.W.: *Tumori endocrini del pancreas: aspetti medici*. In: *Malattie del pancreas; Burns GP & Bank S, Eds: 391-434*. Mc Graw - Hill Libri Italia, Milano, 1993.
- 13) Lauffer J.M., Zhang T., Modlin I.M.: *Review article: current status of gastrointestinal carcinoids*. Aliment Pharmacol Ther Mar, 13(3):271-87, 1999.
- 14) Connor S.J., Hanna J.B., Frizelle F.A.: *Appendiceal tumors: retrospective clinico-pathologic analysis of appendiceal tumors from 7.970 appendicectomies*. Dis Colon Rectum, 41:75-80; 1998.
- 15) Serio G., Iacono C., Falezza G.: *Tumori endocrini "a silenzioso funzionale"*. In: Atti XIV Congresso Nazionale SIEC Monduzzi Ed., 105-110, 1994.
- 16) Evans D.B., Termuhlen P.M., Byrd D.R.: *Intraoperative radiation therapy following pancreaticoduodenectomy*. Ann Surg, 218:54-60, 1993.
- 17) Cubilla A.L., Hajdu S.L.: *Islet cell carcinoma of the pancreas*. Arch Pathol Lab Med, 99:204-207, 1975.

Commento

Commentary

Prof. Domenico Marano

Ordinario di Chirurgia Generale
Università di Bologna

Il lavoro è ben organizzato e porta considerazioni critiche interessanti ed in linea con i dati più recenti della letteratura. Sicuramente i Tumori Neuroendocrini Gastropancreatici non funzionanti rappresentano un argomento di grande interesse e, sotto molti punti di vista, ancora in fase di studio. Nel lavoro sono chiaramente indicate le varie ipotesi che possono motivare l'assenza di una sindrome clinica ormono-correlata: è bene ricordare anche, però, che tali neoplasie possono produrre sostanze attive (come ad esempio la serotonina nei carcinoidi EC) che vengono degradate a livello epatico portando ad un silenzio sindromico, o ancora, grazie alle attuali migliori conoscenze di biologia molecolare, come l'ormone prodotto possa non essere riconosciuto a livello recettoriale periferico; alcune neoplasie poi, sono in grado di secernere più peptici, fra cui la somatostatina con azione antagonista su altri ormoni.

Recentemente la nuova classificazione dei Tumori Neuroendocrini Gastropancreatici (WHO 2000) ne ha inquadrato in maniera molto dettagliata le caratteristiche anatomo-cliniche in funzione della prognosi: tale classificazione appare quindi molto utile nella programmazione dell'intervento chirurgico più consona.

La diagnosi preoperatoria, come sottolineato anche dagli Autori, è difficile anche se alcuni elementi clinici e di imaging, soprattutto per le neoplasie del pancreas (età adulta-giovanile, buone condizioni generali, voluminose neoplasie in contrasto con il performance status) possono fare ipotizzare tale diagnosi. Per le neoplasie neuroendocrine non funzionanti del tratto gastroenterico, invece, molto spesso l'iter diagnostico inizia per sintomi acuti che richiedono un ricovero, e spesso anche un intervento, in urgenza (emorragie digestive, occlusioni intestinali, sintomi attribuiti ad una appendicite acuta).

La diagnostica di laboratorio, in fase preoperatoria, si avvale oggi di un contributo importante come il dosaggio ematico di Cromogranina A ed Enolasi Neurone Specifica così come la diagnostica per imaging grazie alla scintigrafia con Octreotide marcato con Iodio 111, in quanto tali neoplasie in circa l'80% presentano recettori per la somatostatina.

La frequenza dei Tumori Neuroendocrini non funzionanti gastropancreatici è decisamente rara e la casistica degli Autori dimostra chiaramente tale dato, risultando comunque significativa come giustamente precisato nel lavoro, solo l'interesse e la specifica conoscenza di questo affascinante capitolo di patologia, non solo da parte del Clinico e dell'anatomo-patologo, ma anche dal chirurgo consentono molte volte di formulare una diagnosi corretta che porta poi ad utilizzare nel migliore dei modi, i presidi terapeutici oggi a disposizione.

The paper has a good critic structure and its data agree on the modern literature. Neuroendocrine gastropancreatic non-functional tumours are a very interesting topic stilling studying stage. The article shows clearly different hypothesis about clinical syndrome hormone-dependent absence. However, these neoplasms can produce active substances (for example serotonin in EC carcinoid tumours) which have a degradation at hepatic level with absence of syndrome or, thanks to molecular biology, the hormone produced couldn't be recognized by peripheral receptor; some neoplasms can secrete more peptides as somatostatin-antagonist. Recently the new classification of neuroendocrine gastropancreatic tumours (WHO 2000) has pointed out minutely anatomical and clinical aspects according to the prognosis and it is important to decide the best operation. Preoperative diagnosis is difficult even if some clinical and imaging aspects, especially in the pancreas neoplasms (adultjuvenile age, good conditions, voluminous neoplasms in contrast with the performance status) can suppose this diagnosis. In Neuroendocrine non-functional neoplasms of gastroenteric tract, instead, diagnosis is made by acute symptoms (digestive hemorrhage, intestinal occlusion, acute appendicitis) which need hospitalization and often an operation in urgency.

Clinical pathology, in preoperative phase, uses as hematic dosage Chromogranin A and Neuron Specific Enolase, in the same way diagnostic imaging Octreotide labeled with iodine 111 because these neoplasms have somatostatin receptors in the 80%. Neuroendocrine gastropancreatic non-functional tumours rate rare as shown clearly by Authors survey. The interest and specific knowledge of this charming topic not only for Clinician and Anatomic Pathologist but also for Surgeon consent to express, many times, a correct diagnosis, so it can be used in the best way for a possible therapeutic aid.

Bibliografia

Marrano D., Taffurelli M., Casadei R., Mrrano N.: *Tumori neuroendocrini non funzionanti dell'apparato digerente*. Archivio ed Atti Società Italiana di Chirurgia Vol. I: 7-40, 2000.

Solcia E., Kloppel G., Sobin L.H.: *Histological typing of endocrine tumours*. New York: Springer 2000.

Stefaneanu L., Sasano H., Kovacs K.: *Molecular and cellular endocrine pathology*. London. Arnold, 2000.

Autore corrispondente:

Dott. Luca NAPOLITANO
Via De Caesaris, 12
65126 PESCARA

